

ANNÉE 1940

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

558

PAR
RABOIN (HENRI-PAUL)

Né le 4 Janvier 1908, à Paris

**CONSIDÉRATIONS SUR QUELQUES CAS PARTICULIERS
DE L'ACTION DU "PRINCIPE ANTIPERNICIEUX"
DANS LA MALADIE D'ADDISSON-BIERMER**

Président de Thèse : M. SOULA, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1940

ANNÉE 1940

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR
RABOIN (HENRI-PAUL)

Né le 4 Janvier 1908, à Paris

**CONSIDÉRATIONS SUR QUELQUES CAS PARTICULIERS
DE L'ACTION DU "PRINCIPE ANTIPERNICIEUX"
DANS LA MALADIE D'ADDISSON-BIERMER**

Président de Thèse : M. SOULA, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1940

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	OLONOVSKI
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY-RADOT.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée....	HENRI BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
Clinique médicale.....	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER
	RATHERY.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
	LAIGNEL-LAVASTINE
Hygiène et clinique de la première enfance	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies mentales et des ma-	LEMIERRE.
ladies de l'encéphale.....	CUNEO
Clinique des maladies cutanées et syphi-	GOSSET
litiques	GREGOIRE
Clinique des maladies du système nerveux	JENORMANT
Clinique des maladies infectieuses.....	VELTER.
Clinique chirurgicale.....	CHEVASSU.
Clinique ophtalmologique.....	COUVELAIRE.
Clinique urologique	JEANNIN.
Clinique d'accouchements.....	LEVY-SOLAL.
	MOCCUOT.
Clinique gynécologique.....	OMBREDANNE
Clinique chirurgicale infantile et ortho-	HARVIER.
pédie	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique médicale.....	PIERRE DUVAL.
Clinique oto-rhino-laryncologique.....	M. VILLARET.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	FROISIER.
Clinique propédeutique.....	MATHIEU.
Clinique de la Tuberculose.....	LAUBRY.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-	CLOVIS VINCENT
dulte	N...
Clinique cardiologique	HAZARD.
Clinique de neuro-chirurgie	MULON.
Assistance Médico-Sociale.....	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE
Professeurs sans chaire.....	

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie chirurgicale.. AMELINE.
 Pathologie médicale.... BARIETY.
 Pathologie médicale BÉNARD HENRI.
 Pathologie médicale BERNARD ETIENNE.
 Hydrologie..... BESANÇON JUSTIN.
 Bactériologie..... BONNET.
 Chimie BOULANGER.
 Pathologie médicale.... BOULIN.
 Pathologie médicale.... BROUET.
 Histologie BULLIARD.
 Pathologie médicale.... CACHERA.
 Anatomie CORDIER.
 Pathologie médicale COSTE.
 Urologie COUVELAIRE.
 Physique DOGNON.
 Urologie FEY.
 Pathologie chirurgicale.. FUNCK.
 Parasitologie GALLIARD.
 Bactériologie GASTINEL.
 Pathologie chirurgicale.. DE GAUDART D'ALLAINES.
 Physiologie GAYET.
 Pathologie médicale.... DE GENNES.
 Histologie GIROUD.
 Pathologie médicale.... HAGUENAU.
 C'o-rhino-laryngologie .. HALPHEN.

MM.

Anatomie pathologique.. HUGUENIN.
 Hygiène JOANNON.
 Obstétrique LACOMME.
 Obstétrique LANTUEJOUL.
 Pathologie médicale LAROCHE GUY.
 Parasitologie LAVIER.
 Pathologie médicale.... LELONG.
 Pathologie expérimentale LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale.. LEVEUR.
 Pharmacologie Mlle J. LEVY.
 Pathologie chirurgicale.. MÉNÉGAUX.
 Pathologie médicale.... MOLLARET.
 Pathologie médicale.... MOREAU.
 Pathologie chirurgicale.. MOULONGUET.
 Pathologie médicale.... MOUQUIN.
 Pathologie chirurgicale.. PETIT UT.
 Médecine légale..... PIÉDEL ÈVRE.
 Obstétrique PORTES.
 Ophtalmologie RENARD.
 Physiologie RICHET.
 Pathologie chirurgicale.. SÈNEQUE.
 Pathologie médicale.... TURPIN.
 Obstétrique VIGNES.
 Pathologie chirurgicale.. WILMOH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale.. ALGLAVE.
 Pharmacologie BUSQUET.
 Physiologie CHAILLEY-BERT.
 Obstétrique GUÉNIOT.
 Pathologie chirurgicale.. HEITZ-BOYER.

MM.

Pathologie chirurgicale.. LARDENNOIS.
 Obstétrique LE LORIER.
 Parasitologie NEVEU-LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale.. SCHWARTZ.
 Obstétrique VAUDESCAL.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médica	BASSET.	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VALLERY- RADOT.			
SEZARY.			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Stomatologie	RUPPE.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

INTRODUCTION

Sans doute le terme de « *principe antipernicieux* » dont nous ferons usage au cours de cette étude serait-il dénué de sens pour la thérapeute ou le physiologiste, si des raisons majeures ne nous imposaient de lui conserver cette dénomination volontairement vague et imprécise. De fait elle se borne à enregistrer l'ignorance quasi totale où l'on est encore actuellement et malgré l'abondance des recherches bio-chimiques les plus récentes de sa constitution et de sa nature vraies. Notre objet n'étant point d'ailleurs d'y apporter contribution en ce sens, mais plus modestement d'examiner certains points acquis relativement à son mode d'action dans la maladie « *d'Addison-Biermer* », nous convenons, après d'autres auteurs, d'entendre par « *principe antipernicieux* », la substance qui, contenue principalement dans le foie est capable, administrée à doses convenables d'amender les perturbations hématologiques caractéristiques de la maladie « *d'Addison-Biermer* ».

L'action régénératrice du foie de Porc et de Bovidés dans les anémies avait été entrevue depuis

longtemps. Mais c'est à Minot et Murphy que semble revenir le mérite d'avoir inauguré dès 1926 l'ère de l'opothérapie hépatique dans l'anémie pernicieuse.

La question qui se présente naturellement à l'esprit est de savoir par quels processus cette substance exerce son action antipernicieuse. L'envisager dans son ensemble serait s'engager dans la discussion des multiples hypothèses proposées à son sujet et déborder le cadre de notre travail que nous limiterons à un fait précis.

La substance antipernicieuse semble devoir exercer son action principalement sur la moelle osseuse et l'expression biologique de son effet dans la maladie de Biermer est la crise réticulocytaire qu'elle provoque. Comme l'ont bien montré les travaux de nombreux auteurs et notamment de Morawitz, Dennecke, Ucko, il est possible en effet de dire que dans la maladie de Biermer il y a un véritable état de blocage de la moelle osseuse : à son niveau les réticulocytes paraissent se fabriquer normalement ; mais c'est leur déversement dans le sang qui se trouve barré.

Or le principe antipernicieux rompt ce barrage et sous son action la réponse de la moelle osseuse est cette crise réticulocytaire sur laquelle nous insistons ici.

LA CRISE RETICULOCYTAIRE

Les chercheurs de l'école hématologique de Boston (Minot, Cohn, Murphy, Lawson, Stetson, Alles et salter) qui ont étudié en détail ce phénomène biologique en ont déterminé les lois.

Si l'on administre une quantité suffisante de principe antipernicieux, la crise réticulocytaire apparaît avec une grande régularité. Entre le 3^e et le 9^e jour, mais plus généralement vers le 5^e, le nombre des vital-granulés augmente brusquement, atteint en quelques jours, du 5^e au 9^e jour, un maximum puis s'abaisse, d'abord très vite, puis plus lentement, pour atteindre de nouveau, entre le 15^e et le 20^e jour, des valeurs normales.

LES FACTEURS DONT DÉPEND LE CYCLE DE LA CRISE RÉTICULOCYTAIRE

Le cycle de la crise réticulocytaire dont nous venons d'exposer le rythme moyen typique dépend de plusieurs facteurs que nous allons passer en revue.

1° *La quantité de la substance antipernicieuse administrée.*

Si l'on ne donne que des quantités insuffisantes, la courbe devient moins accusée et le déversement ne s'effectue que tardivement.

Si l'on ne donne la dose optimale qu'après l'administration d'une dose insuffisante, on observe une courbe à deux sommets, dont le plus élevé correspond précisément à la dose optimale instituée finalement.

2° *Le nombre des globules rouges circulant avant le commencement du traitement par le principe antipernicieux.*

La quantité maxima d'hématies qui circule au moment de la crise est d'autant plus élevée que la quantité initiale était plus faible.

D'autre part si le nombre des érythrocytes par millimètre cube est de plus de 3 millions avant l'administration de substance antipernicieuse, on assiste à aucun déversement notable de réticulocytes.

Partant de ce fait, certains auteurs (Alles, Salter, Cohn) ont tenté d'établir une relation mathématique entre les nombres des érythrocytes avant le traitement et au maximum de la décharge réticulocytaire. Il y a là une vue purement spéculative et n'ayant que cet intérêt dont l'esprit beaucoup plus clinique de nos maîtres de l'hématologie française ne saurait s'accommoder. Le calcul est souvent mis en défaut pour

plusieurs raisons qu'il y a lieu de ne pas perdre de vue. Par exemple les différences individuelles d'aptitudes réactionnelles de la moelle osseuse à l'action du principe antipernicieux, constituent des facteurs non négligeables dont le calcul ne saurait tenir compte, tant il est vrai de répéter ici qu'il est souvent vain de vouloir mettre en équation un phénomène biologique tel que celui qui nous occupe en ce moment.

Enfin, nous devons bien remarquer que la crise réticulocytaire n'est pas une réaction universellement spécifique de l'action de la substance antipernicieuse. Elle peut s'obtenir en effet par l'action de l'arsenic dans la maladie d'Addisson-Biermer ou par le fer dans les anémies hypochromiques. Mais dans tous ces cas la crise réticulocytaire n'a jamais l'aspect net franc et magistral qu'elle revêt à la suite de l'administration du principe antipernicieux.

3° L'état fonctionnel de la moelle osseuse.

Au point de vue qualitatif, la moelle osseuse dans l'anémie pernicieuse est caractérisée par un revers de la formation sanguine dans les lignées embryonnaires très jeunes.

Tandis qu'avant la formation de l'ébauche hépatique on ne peut déceler chez l'embryon que des cellules mégalocytaires, par contre les premières formes normocytaires n'apparaissent qu'après le développement de cet organe. Après un stade intermédiaire dans lequel les deux éléments, les deux générations

cellulaires apparaissent simultanément, les cellules mégalo-cytaires et embryonales sont éliminées progressivement par les cellules normocytaires. Naegeli a insisté sur ce point que l'on est ici en présence de deux lignées très différentes l'une de l'autre car les mégaloblastes se développent à partir des endothélium des vaisseaux tandis que les normoblastes se développent à partir des cellules mesenchymateuses.

Hormis l'embryon, les formes cellulaires mégalo-cytaires n'apparaissent que dans l'anémie pernicieuse.

Nous ne pouvons décrire ici toutes les modifications pathologiques de la moelle osseuse dans la maladie d'Addisson-Biermer.

Remarquons seulement que, à part le système érythro-poïétique, le système leucopoïétique, ainsi que le système mégakariocytaire subissent des modifications pathologiques. Tandis que dans la moelle normale on ne trouve que des cellules appartenant à la lignée normocytaire, on trouve dans l'anémie pernicieuse de nombreux mégaloblastes qui d'après les observations de Tempka et de Braum sur une trentaine de cas peuvent constituer 40 % des éléments rouges du sang.

Il faut souligner également l'aniso et la poikilocytose qui ne fait jamais défaut et est en général très marquée.

Des modifications analogues s'observent également dans le système leucopoïétique.

En définitive le phénomène caractéristique des mo-

difications de la moelle dans l'anémie pernicieuse consiste dans la très nette diminution de la tendance des cellules non mûres à une différenciation ultérieure.

Or après une administration suffisamment prolongée et à doses suffisantes de principe antipernicieux, on voit se produire une modification totale de la moelle osseuse pathologique.

Subitement commence une différenciation des éléments nucléés. Peu à peu les mégaloblastes disparaissent entièrement de façon à ce qu'au cours du traitement, l'érythropoïèse redevient uniquement normocytaire.

Les systèmes thrombocytopoïétique et leucocytopoïétique subissent d'autre part une modification analogue. Lentement l'hyperplasie médullaire régresse. Dans les grands os longs apparaît à nouveau de la moelle jaune au lieu de la moelle rouge.

On ne peut expliquer autrement ces images histopathologiques que par l'hypothèse que, par le « principe antipernicieux » l'organisme reçoit une *substance de maturation*.

Si, par l'influence de ce principe de maturation, il s'ensuit une accélération correspondante de la différenciation, les éléments deviennent aptes à être déversés dans le torrent circulatoire et la *levée du blocage de la moelle* est ainsi assurée.

Nous avons déjà signalé au cours de cette étude que cet effet n'était pas exclusif au principe antipernicieux, en remarquant que l'arsenic était également

capable de lever le blocage de la moelle osseuse. Mais il y a entre ces deux processus une nuance qualitative que nous croyons devoir signaler.

Le principe antipernicieux empêche la formation des éléments sanguins du type embryonnaire et partant, la production d'érythrocytes fonctionnellement inférieurs. Au contraire par l'arsenic le caractère mégalocytaire des modifications de la moelle augmenterait plutôt que d'avoir tendance à diminuer.

Enfin il est à noter que les images histologiques observées au cours des rémissions spontanées qui coupent l'évolution de la maladie d'Addisson-Biermer, sont identiques à celles que nous venons d'observer lors de l'administration de principe antipernicieux. Il semble donc que dans ces cas de rémissions spontanées, il se soit constitué un réveil de la production de ce principe nécessaire à la vie.

Si le dépôt de principe antipernicieux dans l'économie s'épuise de plus en plus, la proportion de la formation sanguine d'une valeur inférieure croît dans le tissu érythropoïétique hyperplasique.

Si, à un degré de plus, le principe antipernicieux vient à faire complètement défaut, le déversement des cellules cesse complètement et la mort survient ; ainsi donc, la mort dans l'anémie pernicleuse n'est pas due à l'absence de production cellulaire dans la moelle osseuse, mais à une production fausse de cet organe.

4^e *Les modifications qualitatives et quantilatives de la formule sanguine.*

Sous l'action du principe antipernicieux, la teneur en hémoglobine et les chiffres d'érythrocytes commencent déjà à monter pendant la crise réticulocytaire pour atteindre des valeurs normales au bout de quelques semaines.

Il ne faut pas perdre de vue qu'également, la *quantité du sang circulant est augmentée notablement*

Parfois même (10 % des cas selon Schulte) il se produit de la polyglobulie. Ces érythrocytoses régénératrices n'ont cependant qu'une durée éphémère, même si l'on continue à donner de grandes quantités de principe antipernicieux.

La formule sanguine rouge est modifiée d'une façon caractéristique dans les stades avancés de la maladie d'Addisson-Biermer : il y a aniso et poïkilocytose marquée, ovalocytose qui ne se rencontre presque exclusivement que dans l'anémie pernicieuse, enfin présence de très grandes cellules très riches en pigments.

Par des méthodes spéciales de micro-mesures, on a pu démontrer que sur ces figures sanguines pathologiques, le principe antipernicieux agissait efficacement en amenant un rétablissement presque complet de la formule normale.

Dans la formule sanguine blanche l'administration du principe antipernicieux détermine également un retour vers la normale ; la leucopénie accompagnée d'une lymphocytose relative disparaissent ainsi que l'éosinopénie et la monocytopénie. Jedlicka et Teligiha insistent sur ce que, parallèlement à la crise ré-

ticulocytaire on assiste à une crise neutrocytaire caractérisée par le déversement de formes non mûres de leucocytes jeunes.

Enfin l'appareil mégakaryocytaire réagit également à l'administration du principe antipernicieux par « *une crise thrombocytaire* » qui apparaît même avant la crise réticulocytaire.

En résumé on peut dire que l'action du principe antipernicieux sur les cellules germinatives de la moelle osseuse peut se retrouver dans l'image sanguine d'une façon correspondante.

Tels sont les quelques points particuliers de l'action du « principe antipernicieux » dans la maladie d'Addisson-Biermer sur lesquels nous avons voulu insister pour contribuer brièvement à l'analyse des travaux en cours sur cette question d'actualité.

Vu : le *Président* : M. le Dr SOULA
Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Vu : le *Doyen de la Faculté de Médecine de Toulouse* : GORSE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Toulouse :
DELTHEIL.

Imp. spéciale de la Librairie Le François, 91, bd St-Germain, Paris.
